

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «5» сентября 2017 г.
№N010190, N010193

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Бенлиста®

▲ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному контролю. Это обеспечит возможность быстрого определения новой информации о безопасности. Сотрудники системы здравоохранения проинформированы о необходимости сообщения любых вероятных нежелательных реакций.

Торговое название

Бенлиста®

Международное непатентованное название

Белимумаб

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 120 мг и 400 мг

Состав

Один флакон содержит

активное вещество - белимумаб 120 мг или 400 мг,

вспомогательные вещества: кислоты лимонной моногидрат, натрия цитрата дигидрат, сахароза, полисорбат 80.

Описание

Белый или почти белый лиофилизат.

Восстановленный раствор: опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета, практически свободный от видимых частиц.

Фармакотерапевтическая группа

Иммунодепрессанты. Селективные иммунодепрессанты. Белимумаб.

Код АТХ L04AA26

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Белимумаб вводится в виде внутривенной инфузии. Максимальная сывороточная концентрация белимумаба наблюдается в конце инфузии или вскоре после ее завершения. По результатам изучения AUC (кривой зависимости концентрации препарата от времени) максимальная сывороточная концентрация (C_{max}) составила 313 мкг/мл.

Распределение

Белимумаб распределяется в тканях с общим объемом распределения, равным 5,29 л.

Метаболизм

Белимумаб является белком, предполагаемый путь метаболизма которого состоит в расщеплении на мелкие пептиды и отдельные аминокислоты с помощью широко распространенных протеолитических ферментов. Классические исследования биотрансформации препарата не проводились.

Выведение

Снижение концентрации белимумаба в сыворотке имеет биэкспоненциальный характер с периодом полураспределения 1,75 дня и с конечным периодом полувыведения, равным 19,4 дня. Системный клиренс составляет 215 мл/сут.

Лекарственные взаимодействия

Сопутствующее применение микофенолата мофетила, азатиоприна, метотрексата и гидроксихлорохина не оказывает значительного влияния на фармакокинетику белимумаба, о чем свидетельствуют результаты популяционного фармакокинетического анализа. Широкий диапазон других лекарственных средств (нестероидные противовоспалительные средства, аспирин, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы) также не оказывает существенного влияния на фармакокинетику белимумаба. Сопутствующее введение стероидов и ингибиторов АПФ при проведении популяционного фармакокинетического анализа приводит к статистически значимому повышению системного клиренса. Однако эти эффекты не имеют клинического значения, так как величина отклонений находится в пределах естественной изменчивости показателей клиренса.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥65 лет)

Применение белимумаба изучалось у ограниченного количества пожилых пациентов. В популяционном фармакокинетическом анализе общей популяции пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), получавших препарат внутривенно в рамках исследований, возраст не оказывал влияния на экспозицию белимумаба. Однако, учитывая малое количество пациентов в возрасте 65 лет и старше, влияние возраста не может быть окончательно исключено.

Дети и подростки

Информация о фармакокинетики препарата у пациентов детского возраста отсутствует.

Пациенты с нарушением функции почек

Официальных исследований по изучению влияния почечной недостаточности на фармакокинетику белимумаба не проводилось. Во время клинических испытаний белимумаб изучался у ограниченного числа пациентов с СКВ и почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 60 мл/мин, в том числе небольшое число пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин). Хотя протеинурия (≥ 2 г/сут) приводила к повышению, а уменьшение клиренса креатинина – к снижению клиренса

белимумаба, эти изменения находились в пределах ожидаемого диапазона изменчивости. Следовательно, корректировки дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Официальных исследований, посвященных изучению влияния печеночной недостаточности на фармакокинетику белимумаба, не проводилось. Молекулы IgG1, такие как белимумаб, расщепляются широко распространенными протеолитическими ферментами, которые присутствуют не только в печеночной ткани; поэтому изменение функции печени, скорее всего, не оказывает влияния на выведение белимумаба из организма.

Влияние других характеристик пациентов на фармакокинетику

Пол, расовая или этническая принадлежность пациентов не оказывали существенного влияния на фармакокинетику белимумаба. Изменение действия белимумаба в зависимости от размеров тела корректируется посредством расчета дозы на основании массы тела.

Фармакодинамика

Бенлиста® (белимумаб) является полностью человеческим моноклональным антителом класса IgG1 λ , которое специфически связывается с растворимым BlyS человека и подавляет его биологическую активность.

BlyS (также известен как BAFF и TNFSF13) - стимулятор В-лимфоцитов, относящийся к лигандам семейства фактора некроза опухоли (ФНО), подавляет апоптоз В-лимфоцитов и стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулин.

У пациентов с СКВ наблюдается избыточная экспрессия BlyS. Существует сильная корреляционная связь между степенью активности СКВ (на основании Национальной оценки безопасности эстрогенов при красной волчанке - индекса активности системной красной волчанки [SELENA-SLEDAI]) и уровнем BlyS в плазме крови.

Молекулярная масса иммуноглобулина \approx 147кДа. Производится по технологии рекомбинантной ДНК путем экспрессии клеток млекопитающих.

Белимумаб связывается с В-лимфоцитами не напрямую, а опосредованно, за счет связывания с BlyS. Бенлиста® подавляет жизнеспособность В-лимфоцитов, в том числе аутореактивных клонов, и снижает дифференцировку В-лейкоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулин.

Эффективность Бенлисты изучалась в двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях III фазы среди 1,684 пациентов с клиническим диагнозом СКВ в соответствии с критериями классификации Американской коллегии Ревматологов.

Исследование 1 (HGS1006-C1056) проводилось в Северной Америке и Западной Европе. Исследование 2 (HGS1006-C1057) проводилось в Южной Америке, Восточной Европе Азии и Австралии. Оба исследования оценивались по прошествии 52 недель от начала исследования.

Результаты определялись по индексу ответа СКВ:

- 1) SELENA-SLEDAI - в качестве объективной меры снижения общей активности заболевания;
- 2) BILAG – обеспечения отсутствия достоверного ухудшения по системам органов,
- 3) PGA - гарантия, что улучшение по заболеванию не достигнуто за счет общего состояния пациента.

Белимуаб приводил к достоверному улучшению Индекса ответа СКВ, а также по отдельным компонентам индекса SELENA-SLEDAI в обоих исследованиях, смотрите в таблице.

Уровень ответа к 52 неделе приема препарата

Ответ	Исследование 1		Исследование 2		Исследования 1 и 2 в комбинации	
	Плацебо (n=275)	Бенлиста 10 мг/кг (n=273)	Плацебо (n=287)	Бенлиста 10 мг/кг (n=290)	Плацебо (n=562)	Бенлиста 10 мг/кг (n=563)
Индекс ответа СКВ	33.8 %	43.2 % (P=0.021)	43.6 %	57.6 % (P=0.0006)	38.8 %	50.6 % (P<0.0001)
Компоненты индекса ответа СКВ						
% пациентов со снижением по SELENA-SLEDAI ≥ 4	35.6 %	46.9 % (P=0.006)	46.0 %	58.3 % (P= 0.0024)	40.9 %	52.8 % (P<0.0001)
% пациентов с отсутствием ухудшения по индексу BILAG	65.1 %	69.2 % (P=0.32)	73.2 %	81.4 % (P=0.018)	69.2 %	75.5 % (P=0.019)
% пациентов с отсутствием ухудшения по PGA	62.9 %	69.2 % (P=0.13)	69.3 %	79.7 % (P=0.0048)	66.2 %	74.6 % (P=0.0017)

При обобщенном анализе обоих исследований процент пациентов, получавших >7.5 мг/сут преднизолона (или его эквивалент) в начале, и у пациентов, у которых доза кортикостероидов была снижена минимум на 25 % от исходного, до дозы, эквивалентной преднизолона 7.5 мг/сут в течение 40-52 недель, составил 17.9 % в группе Бенлисты и 12.3 % в группе плацебо (P=0.0451).

Снижение повышенных сывороточных уровней IgG и антител к двухцепочечной ДНК (анти-dsDNA) наблюдалось, начиная с 8-й недели и продолжалось до 52-й недели. У пациентов с гипергаммаглобулинемией до начала исследования, получавших Бенлисту и плацебо, нормализация уровня IgG к 52-й неделе наблюдалась в 49 % и 20 % случаев, соответственно. В группе Бенлисты среди пациентов с исходным наличием анти-дсДНК наблюдалось уменьшение количества пациентов с анти- дсДНК по сравнению с исходным уровнем; снижение их количества стало очевидным начиная с 8-й недели, а к 52-й неделе анти- дсДНК перестали определяться у 16 % пациентов, получавших лечение Бенлистой, и у 7 % получавших плацебо.

У пациентов с низким исходным уровнем комплемента терапия препаратом Бенлиста® сопровождалась повышением его уровня, начиная с 4-й недели и на протяжении всего последующего времени. К 52-й неделе уровни C3 и C4 нормализовались соответственно у 38 % и 44 % пациентов, получавших Бенлисту, по сравнению с 17 % и 19 % пациентов, получавших плацебо.

Клетки памяти и иммунный ответ сохраняются с незначительным снижением уровня антител к 52-й неделе (от 25 % до 37 %) в зависимости от типа антител.

Из числа антифосфолипидных антител, определению подлежали только антикардиолипиновые антитела. Через 52 недели наблюдалось уменьшение содержания антикардиолипиновых антител на 37 % (p=0,0003), антикардиолипиновых антител класса IgG - на 26 % (p=0,0324) и уменьшение содержания антикардиолипиновых антител класса IgM - на 25 % (p=NS , 0,46).

Изменение В-лимфоцитов (в т.ч. интактных В-клеток, В-клеток памяти, активированных В-лимфоцитов и плазматических) и уровней IgG, которые имели место у пациентов в процессе лечения внутривенным введением белимумаба, были изучены при проведении дополнительных продолжительных не контролируемых исследований. Через 7 с половиной лет лечения (включая первоначальное исследование, которое длилось 72 недели), наблюдалось существенное и устойчивое снижение количества субпопуляций В-лимфоцитов, которое привело к медианной регрессии интактных В-лимфоцитов на 87 %, В-клеток памяти - на 67 %, активированных В-лимфоцитов - на 99 %, а также медианной регрессии содержания плазматических клеток через 7 лет лечения. Приблизительно через 7 лет наблюдалась медианная регрессия уровней IgG на 28%, при этом 1,6 % пациентов продемонстрировали снижение уровней IgG до значения, ниже 400 мг/дл. В ходе проведения исследования частота сообщения развития нежелательных явлений, как правило оставалась неизменной или снижалась.

Мишенью белимумаба является B_LyS, цитокин, критически важный для выживания В-лимфоцитов, их дифференцировки и пролиферации. Бенлиста® снижает количество циркулирующих неактивированных и активированных В-лимфоцитов, плазматических клеток и субпопуляции волчаночных В-лимфоцитов, начиная с 8-й недели. Значительное снижение этих клеток наблюдалось на 52-й неделе, где было доказано снижение активности заболевания, потребности в глюкокортикостероидах, риска обострений, уменьшении усталости, нормализации уровней комплемента и иммуноглобулинов, снижение уровней аутореактивных В-лимфоцитов и аутоантител.

Клинические исследования продемонстрировали эффективность Бенлисты, которая характеризовалась снижением активности заболевания, потребности в глюкокортикостероидах, риска обострений, уменьшением усталости, нормализацией уровней комплемента и иммуноглобулинов, снижением уровней аутореактивных В-лимфоцитов и аутоантител. Переносимость препарата была сходна с плацебо, отличаясь только умеренным повышением частоты инфекций и реакций гиперчувствительности.

Иммуногенность

В двух исследованиях III фазы, где пациенты получали препарат в дозе 10 мг/кг и 1 мг/кг, у 4 из 563 (0,7 %) пациентов, получавших препарат в дозе 10 мг/кг, и у 27 из 559 (4,8 %) пациентов в группе, получавших препарат в дозе 1 мг/кг, наблюдалось образование персистирующих антител к белимумабу. Частота этого явления в группе пациентов, получавших дозу 10 мг/кг, ниже вследствие возможного уменьшения чувствительности методики определения в присутствии высоких концентраций препарата.

Нейтрализующие антитела наблюдались у троих пациентов, получавших препарат в дозе 1 мг/кг. Однако образование антител к белимумабу встречалось относительно редко, поэтому вследствие малочисленности пациентов с наличием антител не могут быть сделаны какие-либо определенные выводы относительно влияния иммуногенности на фармакокинетику белимумаба.

Показания к применению

- препарат Бенлиста® назначают в качестве дополнительной терапии взрослым пациентам, страдающим системной эритематозной волчанкой аутоиммунного

характера, которая характеризуется высокой степенью активности заболевания (например, выработка антител- против двухспиральной ДНК и низкое содержание комплемента), несмотря на проведение стандартных видов лечения

Способ применения и дозы

Применение препарата Бенлиста® должно проводиться врачом, имеющим опыт диагностики и ведения пациентов с СКВ. Введение препарата должно осуществляться квалифицированным специалистом в области инфузионного введения лекарственных средств. Введение препарата Бенлиста® может привести к развитию реакций, связанных с введением препарата, и реакций гиперчувствительности, в некоторых случаях – выраженной степени, вплоть до летального исхода, которые могут развиваться через несколько часов после начала инфузии. Необходимо наблюдать пациента на предмет рецидивов на повторное введение препарата. Инфузии препарата Бенлиста® должны проводиться в кабинете, оснащенном всем необходимым для оказания помощи в случае развития реакций на введение препарата, включая анафилаксию. Пациенты должны оставаться под наблюдением врача как минимум 2 часа после окончания инфузии, беря во внимание возможность развития отсроченных побочных реакций на введение.

Пациенты, принимающие препарат Бенлиста®, должны быть информированы о потенциальном риске развития тяжелых или угрожающих жизни реакций гиперчувствительности, возможности развития отсроченных реакций гиперчувствительности или рецидивов на повторное введение препарата. Инструкция по медицинскому применению всегда должна находиться у пациента при назначении препарата Бенлиста®.

Нет достаточных данных о применении препарата Бенлиста® у пациентов с выраженной степенью волчаночного нефрита и поражением центральной нервной системы волчаночной этиологии в активной фазе, таким образом, назначение препарата Бенлиста® не может быть рекомендовано к применению у таких пациентов.

Взрослые

Рекомендуемая доза препарата Бенлиста® составляет 10 мг/кг по графику 0, 14-й и 28-й дни и в дальнейшем - 1 раз через 4 недели. Состояние пациента должно оцениваться на протяжении всего курса лечения. При отсутствии ответа на проводимую терапию по прошествии 6 месяцев применения препарата должен быть рассмотрен вопрос об отмене Бенлисты.

Инструкция по применению

Перед инфузией препарата Бенлиста® может быть проведена премедикация с применением перорального антигистаминного средства совместно с применением жаропонижающего средства или без него.

Препарат Бенлиста® вводится внутривенно капельно. Препарат не должен вводиться внутривенно струйно или внутривенно болюсно!

Перед введением лиофилизат необходимо восстановить (растворить) и развести.

Препарат Бенлиста® не содержит консервантов, поэтому растворение и последующее разведение препарата должно проводиться в асептических условиях.

После извлечения из холодильника поместите флакон в условия комнатной температуры на 10-15 минут.

При прокалывании колпачка флакона для восстановления и разведения рекомендуется

использовать иглу 21-25 калибра.

120 мг препарата во флаконе для однократного применения необходимо растворить в 1,5 мл стерильной воды для инъекций для достижения конечной концентрации белимуаба 80 мг/мл.

400 мг препарата во флаконе для однократного применения необходимо растворить в 4,8 мл стерильной воды для инъекций для достижения конечной концентрации белимуаба 80 мг/мл.

Струю воды для инъекций необходимо направлять на стенку флакона для максимального уменьшения образования пены. Круговыми движениями следует аккуратно перемешать содержимое флакона в течение 60 секунд в условиях комнатной температуры. После этого флакон необходимо поместить в вертикальное положение и оставить на 5 мин, а затем снова перемешать содержимое флакона в течение

60 секунд и оставить флакон в вертикальном положении еще на 5 мин. Описанные процедуры перемешивания и отстаивания содержимого флакона повторяют до тех пор, пока лиофилизат не растворится полностью. Не встряхивайте флакон!

Процесс растворения обычно занимает от 10 до 15 мин после добавления стерильной воды, но может продлиться до 30 мин. Защищайте полученный раствор от прямых солнечных лучей.

Если для растворения лиофилизата используется механическое устройство, скорость вращения не должна превышать 500 об./мин, а время вращения флакона не должно превышать 30 мин.

Восстановленный раствор должен представлять собой опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета, практически свободный от видимых частиц. Допускается присутствие в растворе мелких пузырьков воздуха.

Полученный раствор разводится до объема 250 мл 0,9 % физиологическим раствором для внутривенных инфузий.

5 % раствор глюкозы/декстрозы для внутривенного введения с Бенлистой несовместим, и поэтому использоваться не должен.

Из инфузионной емкости, содержащей 250 мл физиологического раствора, извлеките объем, равный объему раствора белимуаба, требующегося для введения дозы препарата, рассчитанной для данного пациента. Затем добавьте необходимый объем полученного раствора Бенлисты в эту емкость для инфузий. Аккуратно переверните емкость, чтобы перемешать раствор. Остатки неиспользованного раствора во флаконах должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

Перед использованием визуально проверьте раствор на предмет нерастворенных частиц или несоответствия окраски. Утилизируйте раствор, если в нем присутствуют нерастворенные частицы или наблюдается изменение окраски раствора.

Если раствор препарата не использован сразу же, он должен быть защищен от прямых солнечных лучей и храниться в холодильнике при температуре от 2 °C до 8 °C не более 8 часов.

Разведенный в физиологическом растворе препарат может храниться при температуре от 2 °C до 8 °C или при комнатной температуре также не более 8 часов.

Общее время от разведения препарата до завершения инфузии не должно превышать 8 часов.

Инфузия Бенлисты должна осуществляться в течение 1 часа.

Бенлиста® не должна вводиться с другими препаратами одновременно через одну систему для внутривенного введения.

Препарат Бенлиста® не должен вводиться внутривенно струйно.

При возникновении у пациента инфузионных реакций скорость введения может быть уменьшена или введение препарата может быть приостановлено. Инфузию следует немедленно прервать, если у пациента развивается потенциально угрожающая жизни побочная реакция.

Особые группы пациентов

Дети

Применение Бенлисты у пациентов моложе 18 лет не изучалось. Данные о безопасности и эффективности Бенлисты у пациентов этой возрастной группы отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста (>65 лет)

Эффективность и безопасность препарата Бенлиста® у пациентов пожилого возраста не исследована. Данные о пациентах в возрасте старше 65 лет являются ограниченными и представляют менее 1,6 % исследуемой популяции. Следовательно, не рекомендуется назначать препарат Бенлиста® пожилым пациентам, за исключением случаев, когда потенциальные преимущества превышают риски. В случае, когда введение препарата Бенлиста® пожилым пациентам определено как необходимое, коррекция дозы не является необходимой.

Пациенты с нарушением функции почек

Белимумаб был исследован с участием ограниченного количества пациентов, страдающих системной эритематозной волчанкой, с почечной недостаточностью.

На основании доступной информации коррекция дозы при введении пациентам, страдающим легкой, умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, не является необходимой. Тем не менее, в связи с отсутствием данных следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, страдающим тяжелой почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции печени

Официальных исследований применения Бенлисты для лечения пациентов с печеночной недостаточностью не проводилось. Однако, вероятнее всего, при применении препарата у пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы не потребуется.

Побочные действия

Обзор профиля безопасности

Безопасность препарата Бенлиста® у пациентов, страдающих системной эритематозной волчанкой, подлежала оценке при проведении 3 плацебо-контролируемых исследований.

Данные, представленные ниже, описывают воздействие препарата Бенлиста®, 10 мг/кг на организм 674 пациентов, страдающих системной эритематозной волчанкой, включая 472 пациента, которым препарат вводили на протяжении не менее 52 недель. Представленные данные по безопасности включают данные, полученные от некоторых пациентов через 52 недели лечения. Также включены данные отчетов о пострегистрационном опыте применения.

Пациентам внутривенно вводили препарат Бенлиста®, 10 мг/кг в течение 1 часа- дни 0, 14, 28, а затем каждые 28 дней в течение 52 недель.

Также большинство пациентов сочетанно принимали один и более из ниже перечисленных препаратов для лечения системной эритематозной волчанки: кортикостероиды, иммуномоделирующие лекарственные препараты, анти-малярийные препараты, не-стероидные противовоспалительные лекарственные препараты.

О развитии нежелательных явлений сообщалось для 93 % пациентов, которые проходили лечение препаратом Бенлиста[®], и для 92 % пациентов, которые проходили лечение препаратом плацебо. Наиболее частыми зарегистрированными нежелательными реакциями (≥ 10 % пациентов, страдающих системной эритематозной волчанкой, которые проходили лечение препаратом Бенлиста[®] плюс стандартное лечение, с частотой, превышающей ≥ 1 % по сравнению с плацебо) были тошнота, диарея и гипертермия. Процентное количество пациентов, прекративших лечение в связи с развитием нежелательных явлений, составило 7 % как в терапевтической группе Бенлиста[®], так и в группе плацебо.

Табличный список нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классом по поражению органов и систем органов MedDRA, а также по частоте их возникновения. Категории частоты развития:

Очень частые $\geq 1/10$

Частые $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Не частые $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$

Редкие $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$

В пределах каждой группы, сформированной по частоте возникновения, нежелательные явления представлены в порядке убывающей степени тяжести.

Класс по поражению органов и систем органов	Частота развития	Нежелательное явление
Инфекции и инвазии	Очень частые	Бактериальные инфекции, например, бронхит, цистит
	Частые	Вирусный гастроэнтерит, фарингит, ринофарингит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Частые	Лейкопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Частые	Реакции гиперчувствительности*
	Нечастые	Анафилактическая реакция, отек Квинке
	Редкие	Реакции гиперчувствительности замедленного типа, подострые реакции гиперчувствительности
Психиатрические расстройства	Частые	Угнетенное состояние, бессонница
Нарушения со стороны нервной системы	Частые	Гемикрания
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень частые	Диарея, рвота
Нарушения кожных покровов и подкожных тканей	Нечастые	Крапивная лихорадка, высыпания
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Частые	Боль в конечностях
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Частые	Инфузионные реакции*, гипертермия

* Реакции гиперчувствительности охватывает группу реакций, включая анафилаксию, и могут проявляться в виде ряда симптомов, таких как гипотензия, отек Квинке, крапивная лихорадка или другие высыпания, зуд и одышка. *К инфузионным реакциям относится группа реакций, которые могут проявляться в виде ряда симптомов, таких как брадикардия, миалгия, головная боль, высыпания, крапивная лихорадка, гипертермия, гипотензия, гипертензия, головокружения и атралгия. Так как признаки и симптомы являются схожими, невозможно провести четкое различие между реакциями гиперчувствительности и инфузионными реакциями во всех случаях.

Описание выборочных нежелательных реакций

Инфузионные реакции и гиперчувствительность Частота развития инфузионных реакций и реакций гиперчувствительности, возникающих в день проведения инфузии или на следующий день после проведения инфузии, составила 17 % в группе пациентов, которым вводили препарат Бенлиста[®], и 15 % в группе плацебо. При этом постоянная отмена лечения была необходимой для 1 % и 0,3 % пациентов соответственно. Данные реакции, как правило, наблюдались в день проведения инфузии, однако острые реакции гиперчувствительности также могут развиваться на следующий день после введения препарата. Пациенты с развитием аллергических

реакций на несколько препаратов в анамнезе или страдающие значительной гиперчувствительностью, могут быть отнесены к группе повышенного риска.

Инфекции: Общая частота развития инфекций составила 70 % в терапевтической группе препарата Бенлиста® и 67 % в группе плацебо. Инфекциями, развивающимися у 3 % пациентов в терапевтической группе препарата Бенлиста®, которые развивались хотя бы на 1 % чаще, чем у пациентов в группе плацебо, были ринофарингит, бронхит, фарингит, цистит и вирусный гастроэнтерит. Серьезные инфекции развивались у 5 % пациентов в терапевтической группе препарата Бенлиста® или в группе плацебо. Инфекции, которые привели к отмене лечения, развивались у 0,6 % пациентов, которые проходили лечение препаратом Бенлиста®, и у 1 % пациентов в группе плацебо. Для пациентов, которые проходили лечение препаратом Бенлиста®, сообщалось о развитии инфекций, вызванных условно-патогенными организмами. Некоторые инфекции были серьезными или летальными

Лейкопения: Частота развития лейкопении, о которой сообщалось как о нежелательном явлении, составила 4 % в терапевтической группе препарата Бенлиста® и 2 % в группе плацебо.

Психиатрические расстройства: Сообщалось о бессоннице у 7 % пациентов, которые проходили лечение препаратом Бенлиста®, и у 5 % пациентов в группе плацебо. Сообщалось о депрессии у 5 % и 4 % пациентов в группах препарата Бенлиста® и плацебо (соответственно).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: Пациенты с ожирением [Индекс массы тела (ВМІ) >30 кг/м²], которые проходили лечение препаратом Бенлиста®, сообщали о более высокой частоте возникновения тошноты, рвоты и диареи, чем пациенты в группе плацебо, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела (ВМІ $\geq 18,5$ до ≤ 30 кг/м²). Ни одно из вышеперечисленных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов, страдающих ожирением, не было серьезным.

Противопоказания

- гиперчувствительность к белимумабу или какому-либо компоненту препарата в анамнезе
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Исследований лекарственных взаимодействий Бенлисты с другими препаратами не проводилось.

В клинических испытаниях у пациентов с СКВ одновременное назначение микофенолата мофетила, азатиоприна, гидроксихлорохина, метотрексата, нестероидных противовоспалительных препаратов, аспирин и ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы не оказывало существенного влияния на действие белимумаба.

Несовместимость

Препарат Бенлиста® несовместим с 5 % раствором глюкозы/декстрозы.

Особые указания

Нет достаточных данных о применении препарата Бенлиста® у пациентов с выраженной степенью волчаночного нефрита и поражением центральной нервной системы волчаночной этиологии в активной фазе, у пациентов с ВИЧ; у пациентов,

страдающих гепатитом В или С, а также пациенты, перенесшие гепатит В или С ранее; у пациентов с гипогаммаглобулинемией ($IgG < 400$ мг/дл) и дефицитом IgA ($IgA < 10$ мг/дл); пациентам с трансплантацией или пересадкой стволовых клеток, костного мозга или почек, вследствие чего прием препарата Бенлиста® при данных патологиях не рекомендуется.

Препарат следует назначать с осторожностью в следующих случаях:

Одновременное применение с препаратами, целенаправленно подавляющими активность В-лимфоцитов, и циклофосфамидом

Одновременное применение Бенлисты с другими препаратами, целенаправленно подавляющими активность В-лимфоцитов, или с внутривенным циклофосфамидом не изучалось. Следует соблюдать осторожность при одновременном лечении Бенлистой и другими препаратами, подавляющими активность В-лимфоцитов, или циклофосфамидом.

Инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности

Введение препарата Бенлиста® может привести к развитию реакций, связанных с введением препарата, и реакций гиперчувствительности, в некоторых случаях – выраженной степени, вплоть до летального исхода. В случае развития тяжелой реакции введение Бенлисты необходимо прервать и назначить соответствующую медикаментозную терапию. Следует помнить, что у пациентов с множественной аллергией на лекарственные препараты риск развития реакций гиперчувствительности повышен.

Перед инфузией препарата Бенлиста® может быть проведена премедикация с применением перорального антигистаминного средства совместно с применением жаропонижающего средства или без него. Однако не существует четких данных, позволяющих гарантировать снижение частоты развития реакций гиперчувствительности при проведении премедикации. По данным клинических исследований, серьезные реакции, связанные с введением препарата, и реакции гиперчувствительности развивались менее чем у 1 % пациентов и включали в себя анафилактические реакции, брадикардию, гипотензию, ангионевротический отек и одышку. Инфузионные реакции чаще развивались во время проведения первых двух инфузий, с каждой последующей инфузией отмечалась тенденция к уменьшению числа реакций, но также наблюдались случаи отсроченного реагирования в виде развития острых реакций гиперчувствительности. Таким образом, пациенты должны оставаться под медицинским наблюдением необходимое время после проведения инфузии.

Пациенты, принимающие Бенлисту, должны быть информированы о потенциальном риске развития тяжелых или угрожающих жизни реакций гиперчувствительности, их признаках и симптомах, рецидивов на повторное введение препарата, а также важности немедленного сообщения о развитии данных реакций врачу.

Возможно развитие отсроченных подострых реакций гиперчувствительности, таких как сыпь, тошнота, усталость, миалгия, головная боль, отек лицевой области.

Риск развития инфекций

Механизм действия белимумаба может повышать потенциальный риск развития инфекций, включая инфекцию условно-патогенными организмами. Сообщалось о случаях развития серьезных инфекций среди пациентов, страдающих системной красной волчанкой, которые проходили лечение иммунодепрессантами, включая белимумаб (см. пункт 4.8). Врачи должны соблюдать осторожность при определении

возможности назначения препарата Бенлиста® пациентам с серьезными или хроническими инфекциями или с рецидивирующей инфекцией в анамнезе. Пациентов, у которых наблюдалось развитие инфекций в процессе лечения препаратом Бенлиста®, следует внимательно наблюдать и рассматривать необходимость прекращения лечения иммунодепрессантами, включая белимумаб, до полного устранения инфекции. Риск, связанный с использованием препарата Бенлиста® пациентами с активным или латентным туберкулезом, неизвестен.

Прогрессирующая мультиочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

У пациентов с заболеванием СКВ, получающих иммуносупрессивную терапию, включая белимумаб, были выявлены случаи развития прогрессирующей мультиочаговой лейкоэнцефалопатии, приводящей к неврологической недостаточности, включая случаи со смертельным исходом. Диагноз ПМЛ должен рассматриваться у всех пациентов с впервые возникшими неврологическими признаками и симптомами или при ухудшении уже имеющихся признаков. Для оценки имеющихся симптомов пациенты должны быть направлены к невропатологу или другому аналогичному специалисту, и в случае подтверждения диагноза ПМЛ необходимо рассмотреть вопрос о прекращении иммуносупрессивной терапии, включая препарат Бенлисту.

Риск возникновения злокачественных опухолей

Иммуномоделирующие лекарственные препараты, включая белимумаб, могут повысить риск развития злокачественных новообразований. Следует соблюдать осторожность при определении необходимости назначения терапии белимумабом пациентам, имеющим злокачественные опухоли в анамнезе, или при рассмотрении необходимости продолжать лечение у пациентов, у которых обнаружено развитие злокачественных опухолей. Пациенты, злокачественные опухоли у которых существуют на протяжении 5 лет, не были исследованы, за исключением пациентов, страдающих базальноклеточным раком или плоскоклеточным раком кожи и раком шейки матки, новообразования которых были полностью иссечены или излечены в той мере, в которой это возможно.

Иммунизация

Не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами за 30 дней до или во время лечения препаратом Бенлиста®, так как клиническая безопасность такого сочетания не была установлена. Отсутствуют данные о вторичной передаче инфекции от лиц, получивших вакцинацию, пациентам, получающим препарат Бенлиста®. В силу механизма своего действия препарат Бенлиста® может нарушить ответ на иммунизацию. Тем не менее, при проведении небольшого исследования по оценке реакции на 23-валентную пневмококковую вакцину, общие иммунные ответы на разные серотипы были аналогичными у пациентов, страдающих системной красной волчанкой, которые принимали препарат Бенлиста®, в отличие от таких пациентов, которые проходили стандартное иммуносупрессивное лечение на момент вакцинации. Данные, позволяющие определить реакцию на другие вакцины, являются недостаточными. Эффективность вакцинации у пациентов, получающих препарат Бенлисту, неизвестна. Немногочисленные данные позволяют предположить, что препарат Бенлиста® оказывает незначительное влияние на способность поддерживать защитный иммунный ответ при иммунизации, проведенной до назначения препарата Бенлиста®.

При проведении дополнительного исследования, у небольшой группы пациентов, которые ранее проходили вакцинацию противостолбнячной вакциной, пневмококковой вакциной или противогриппозной, было обнаружено сохранение защитных титров после проведения лечения препаратом Бенлиста®.

Содержание натрия

Содержание натрия в составе лекарственного препарата составляет менее 1 ммоль (23 мг) в одной дозе, т.е. лекарственный препарат практически не содержит натрия.

Фертильность

Нет данных о влиянии препарата Бенлиста® на фертильную функцию.

Беременность и период лактации

Данные об использовании препарата Бенлиста® у беременных женщин ограничены; официальных исследований не проводилось. Антитела к иммуноглобулину G (IgG), в том числе белимумаб, могут проходить через плацентарный барьер. Помимо предполагаемого фармакологического действия, т.е. снижения количества В-клеток, исследования на обезьянах не подтвердили прямого или косвенного негативного токсического воздействия на репродуктивную функцию. Препарат Бенлиста® во время беременности следует назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает существующий потенциальный риск для плода.

Женщинам детородного возраста следует соблюдать меры для предохранения от беременности во время лечения препаратом Бенлиста®. Во время применения Бенлисты и как минимум в течение 4 месяцев после последнего введения препарата следует использовать эффективные методы контрацепции.

Данные относительно выделения препарата Бенлиста® с молоком у женщин или всасывания в системный кровоток из кишечника ребенка после кормления отсутствуют.

Безопасность использования препарата Бенлиста® во время лактации не установлена. Однако белимумаб был обнаружен в исследованиях *in vitro* после его введения на дозовом уровне 150 мг/кг каждые 2 недели. Поскольку материнские антитела выделяются с грудным молоком, для решения вопроса о прекращении грудного вскармливания или терапии препаратом Бенлиста® необходимо учесть важность грудного вскармливания для ребенка и приема препарата для матери.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Исследований влияния препарата Бенлиста® на способность вождения автомобиля или управления механическими средствами не проводилось. Фармакологические характеристики препарата Бенлиста® дают основания считать, что он не оказывает отрицательного влияния на способность осуществлять такие виды деятельности.

При рассмотрении вопроса о способности пациента выполнять задачи, требующие повышенной концентрации внимания, сложных двигательных и когнитивных навыков, необходимо учитывать клиническое состояние пациента и профиль безопасности препарата Бенлиста®.

Передозировка

В клинической практике случаев передозировки препаратом Бенлиста® не наблюдалось. У пациентов, получавших две дозы препарата

по 20 мг/кг в виде внутривенных инфузий с интервалом 21 день, не наблюдалось увеличения частоты или тяжести нежелательных реакций по сравнению с пациентами, получавшими препарат в дозах 1, 4 или 10 мг/кг массы тела.

Форма выпуска и упаковка

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 120 мг или 400 мг.

По 120 мг препарата помещают во флакон объемом 5 мл или по 400 мг препарата - во флакон объемом 20 мл из прозрачного бесцветного стекла (тип I, ЕФ или ФСША).

Каждый флакон объемом 5 мл укупорен пробкой из каучука бутилового, обкатан колпачком алюминиевым и снабжен самоотрывающимся пластиковым устройством темно-серого цвета.

Каждый флакон объемом 20 мл укупорен пробкой из каучука бутилового, обкатан колпачком алюминиевым и снабжен самоотрывающимся пластиковым устройством белого цвета.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Не вскрытая упаковка: хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

Не замораживать. Хранить в оригинальной упаковке.

Восстановленный раствор: не более 8 часов. При разведении водой для инъекций хранить при температуре от 2 °С до 8 °С, при разведении физиологическим раствором - или при комнатной температуре, или при температуре от 2 °С до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Транспортировка: при температуре от 2 °С до 8 °С.

Срок хранения

5 лет

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

ГлаксоСмитКляйн Мэньюфэкчуринг С.п.А., Италия

Strada Provinciale Asolana, 90, San Polo Di Torrile, 43056, Parma, Italy

Упаковщик

ГлаксоСмитКляйн Мэньюфэкчуринг С.п.А., Италия

Strada Provinciale Asolana, 90, San Polo Di Torrile, 43056, Parma, Italy

Владелец регистрационного удостоверения

Глаксо Групп Лтд., Великобритания

980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, UK

Бенлиста является зарегистрированным товарным знаком «Human Genome Sciences, Inc.» под лицензией группы компаний «ГлаксоСмитКляйн».

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии (предложения) от потребителей по качеству лекарственного средства и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Представительство компании ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд в Казахстане

050059, г. Алматы, ул. Фурманова, 273

Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Номер факса: + 7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: kaz.med@gsk.com

Утвержденную инструкцию по медицинскому применению смотрите также на сайте www.dari.kz